

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-322821
 (43)Date of publication of application : 10.12.1996

(51)Int.Cl. A61B 5/14
 601N 21/35

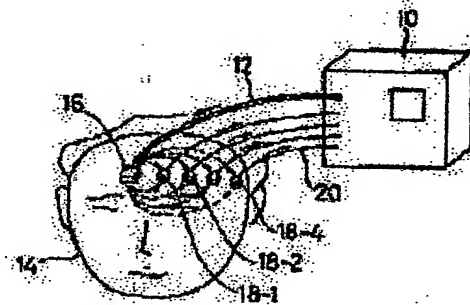
(21)Application number : 07-158668 (71)Applicant : SHIMADZU CORP
 (22)Date of filing : 31.05.1995 (72)Inventor : TSUNEISHI SHOICHI

(54) OPTICAL MEASUREMENT INSTRUMENT FOR LIGHT ABSORBER

(57)Abstract:

PURPOSE: To make it possible to measure the absorption coefft. distribution in the depth direction of a examinee with a simple constitution by calculating the absorption coeffts. in the depth direction of the examinee from the absorbancy measured with the respective sets of the light feeding points and light receiving points in a measuring optical system and the contribution function at the distances between the incident and exit points stored in a contribution function storage section.

CONSTITUTION: The light feeding part 16 irradiates the examinee 14 with the measuring light sent by an optical fiber 12 from the light source of an optical measuring instrument 10. Plural light receiving parts 18-1 to 18-4 are arranged at the different distances from the light feeding part 16. The light receiving parts 18-1 to 18-4 are solid-state detecting elements, have preamplifiers as an integral unit and transmit the amplified signals by cables 20 to the optical measuring instrument 10. The contribution functions are separately measured and are given to the contribution function storage section. The absorption coeffts. in the depth direction of the examinee are calculated from the absorbancy measured with the respective sets of the light feeding points and light receiving points in the measuring optical system and the contribution function at the distances between the incident and exit points stored in the contribution function storage section.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.03.2001
 [Date of sending the examiner's decision of rejection]
 [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
 [Date of final disposal for application]
 [Patent number]
 [Date of registration]
 [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
 [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
 [Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-322821

(43) 公開日 平成8年(1996)12月10日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 B 5/14	3 1 0	7638-2 J	A 6 1 B 5/14	3 1 0
G 0 1 N 21/35			G 0 1 N 21/35	Z

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平7-158668

(22) 出願日 平成7年(1995)5月31日

(71) 出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72) 発明者 常石 召一

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

株式会社島津製作所三条工場内

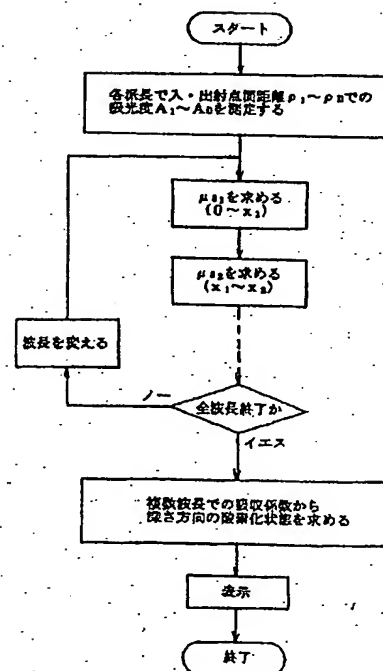
(74) 代理人 弁理士 野口 繁雄

(54) 【発明の名称】 光吸収体の光学的測定装置

(57) 【要約】

【目的】 簡単な構成により、被検体の深さ方向の吸収係数分布、さらには酸素飽和度分布を得る。

【構成】 各入・出射点間距離 ρ での吸光度 A_1, A_2, \dots, A_n を測定する。最も短い入・出射点間距離 ρ_1 での吸光度 A_1 は深さが x_1 までの情報が殆ど全てであるので、その吸光度 A_1 と寄与関数 f_1 とから吸収係数 μ_{a1} を求めることができる。つぎに、2番目の入・出射点間距離 ρ_2 での吸光度測定値 A_2 と寄与関数 f_2 、及び先に求まった $0 \sim x_1$ の範囲の吸収係数から、 $x_1 \sim x_2$ の範囲での吸収係数 μ_{a2} が求まる。同様に $x_2 \sim x_3$ の吸収係数 μ_{a3} 、 $x_3 \sim x_4$ の吸収係数 μ_{a4} 、……を求めることができる。さらに、それらの吸収係数から深さ方向の酸素飽和度分布を得ることができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 光吸収体である被検体の一部に測定光を照射し、その被検体上で前記測定光の入射点から離れた出射点より測定光を受光するとともに、入射点と出射点との距離を複数種類に異ならせるように被検体への送光点と被検体からの出射光を受光する受光点のうちの一方が複数個設けられている測定光学系と、

入射点と出射点の各組における入・出射点間の距離について、別途測定されて与えられた、被検体の深さ方向と吸光度との関係を示す寄与関数を記憶している寄与関数記憶部と、

前記測定光学系での送光点と受光点の各組について測定した吸光度と前記寄与関数記憶部に記憶されている対応する入・出射点間距離での寄与関数とから被検体の深さ方向の吸収係数を算出する吸収係数算出手段と、を少なくとも備えたことを特徴とする光学的測定装置。

【請求項2】 被検体が生体であり、前記測定光学系は複数波長の測定光について測定するものであり、前記吸収係数算出手段はその複数波長の測定光についての深さ方向の吸収係数を算出するものであり、その複数波長での深さ方向の吸収係数から深さ方向の血液の酸素化状態を算出する酸素化状態算出手段をさらに備えている請求項1に記載の光学的測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

$$\begin{aligned}\Delta A(\lambda_1) &= e_1 \Delta [\text{HbO}_2] + b_1 \Delta [\text{Hb}] + S \\ \Delta A(\lambda_2) &= e_2 \Delta [\text{HbO}_2] + b_2 \Delta [\text{Hb}] + S \\ \Delta A(\lambda_3) &= e_3 \Delta [\text{HbO}_2] + b_3 \Delta [\text{Hb}] + S\end{aligned}\quad \dots\dots (1)$$

とかける。これを $\Delta [\text{HbO}_2]$ 、 $\Delta [\text{Hb}]$ 、 S を未知数とする連立方程式として解けば、

$$\begin{aligned}\Delta [\text{HbO}_2] &= k_{11} \Delta A(\lambda_1) + k_{12} \Delta A(\lambda_2) + k_{13} \Delta A(\lambda_3) \\ \Delta [\text{Hb}] &= k_{21} \Delta A(\lambda_1) + k_{22} \Delta A(\lambda_2) + k_{23} \Delta A(\lambda_3)\end{aligned}\quad \dots\dots (2)$$

の形の解が得られる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 光を生体に照射し、生体からのその光の反射光を受光する反射型プローブを備えた測定装置では、光は生体中で著しく散乱されるため、広範囲の領域からの情報を測定していることになる。深さ方向を限定するために、時間分解測定法が試みられているが、実現できたとしても装置が高価で複雑なものとなる。現在、臨床モニタ装置としては、深さ方向の吸収係数の分布や酸素状態の分布を測定できる装置は存在していない。本発明は簡単な構成により、被検体の深さ方向の吸収係数分布、さらにはそれを元にした酸素状態分布などを測定できるようにすることを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 図1に本発明を示す。図1には表わされていないが、光吸収体である被検体の一部に測定光を照射し、その被検体上で測定光の入射点から離れた出射点より測定光を受光するとともに、入射点

＊【産業上の利用分野】 本発明は光を用いて生体内の酸素代謝を測定する生体酸素モニタなどの光学的測定装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 700～1000nmの近赤外光は他の波長域に比べて生体に対する透過性が高く、しかもこの波長域にヘモグロビン、ミオグロビン、チトクロムオキシダーゼなどの酸素化状態を示す物質の吸収帯が存在する。これを利用し、脳や筋肉などの生体組織の状態を無侵襲に測定できる無侵襲酸素モニタや光CTなどが開発されつつある（特公昭61-11614号公報などを参照）。

【0003】 生体酸素モニタでは被検体の一部に測定光を照射し、その被検体の他の部分から出射してくる光を検出し、複数の波長で測定した吸光度変化量の重みつき一次結合として目的成分の変化量を求めている。その方法を具体的に示すと、酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化量をそれぞれ $\Delta [\text{HbO}_2]$ 、 $\Delta [\text{Hb}]$ とし、散乱成分等による平行移動量を S と表わし、異なる測定波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 に対する酸素化ヘモグロビンの分子吸光度をそれぞれ e_1 、 e_2 、 e_3 、脱酸素化ヘモグロビンの分子吸光度をそれぞれ b_1 、 b_2 、 b_3 とすれば、波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 についてヘモグロビン濃度と吸光度の線形性を仮定して、対応する吸光度変化 $\Delta A(\lambda_1)$ 、 $\Delta A(\lambda_2)$ 、 $\Delta A(\lambda_3)$ は

$$\begin{aligned}\Delta A(\lambda_1) &= e_1 \Delta [\text{HbO}_2] + b_1 \Delta [\text{Hb}] + S \\ \Delta A(\lambda_2) &= e_2 \Delta [\text{HbO}_2] + b_2 \Delta [\text{Hb}] + S \\ \Delta A(\lambda_3) &= e_3 \Delta [\text{HbO}_2] + b_3 \Delta [\text{Hb}] + S\end{aligned}\quad \dots\dots (1)$$

とかけ、これを $\Delta [\text{HbO}_2]$ 、 $\Delta [\text{Hb}]$ 、 S を未知数とする連立方程式として解けば、

$$\begin{aligned}\Delta [\text{HbO}_2] &= k_{11} \Delta A(\lambda_1) + k_{12} \Delta A(\lambda_2) + k_{13} \Delta A(\lambda_3) \\ \Delta [\text{Hb}] &= k_{21} \Delta A(\lambda_1) + k_{22} \Delta A(\lambda_2) + k_{23} \Delta A(\lambda_3)\end{aligned}\quad \dots\dots (2)$$

と出射点との距離を複数種類に異ならせるように被検体への送光点と被検体からの出射光を受光する受光点のうちの一方が複数個設けられている測定光学系が設けられている。測定光として複数の波長 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 の光を切り換えて照射できるものとするれば、その測定光学系からは、波長 λ_1 の測定光に関し送光点と受光点の各組について吸光度 $A_1(\lambda_1)$ 、 $A_2(\lambda_1)$ 、 $A_3(\lambda_1)$ 、……が得られ、波長 λ_2 の測定光に関し送光点と受光点の各組について吸光度 $A_1(\lambda_2)$ 、 $A_2(\lambda_2)$ 、 $A_3(\lambda_2)$ 、……が得られ、波長 λ_3 の測定光に関し送光点と受光点の各組について吸光度 $A_1(\lambda_3)$ 、 $A_2(\lambda_3)$ 、 $A_3(\lambda_3)$ 、……が得られる。寄与関数記憶部2は入射点と出射点の各組における入・出射点間の距離について、別途測定されて与えられた、被検体の深さ方向と吸光度との関係を示す寄与関数を記憶している。吸収係数算出手段4は測定光学系での送光点と受光点の各組について測定した吸光度と寄与関数記憶部2に記憶されている対応する入・出射点間距離での寄与関数とから被検体の深さ方向の吸収係数を算出する。算出される吸収係数は、波長 λ_1 の測定光に

関し異なる深さ方向について $\mu a_1(\lambda_1)$, $\mu a_2(\lambda_1)$, $\mu a_3(\lambda_1)$,として得られ、波長 λ_1 の測定光に関し異なる深さ方向について $\mu a_1(\lambda_2)$, $\mu a_2(\lambda_2)$, $\mu a_3(\lambda_2)$,として得られ、波長 λ_2 の測定光に関し異なる深さ方向について $\mu a_1(\lambda_3)$, $\mu a_2(\lambda_3)$, $\mu a_3(\lambda_3)$,として得られる。

【0006】被検体が生体である場合には、吸収係数は酸素化状態を反映したものであるため、深さ方向酸素化状態算出手段6により、複数波長での深さ方向の吸収係数分布から、後述の(13)式に基づいて深さ方向の酸素化状態を導きだすことができる。表示部8は深さ方向の吸収係数分布や深さ方向の酸素化状態分布を表示する。

【0007】

【実施例】図2は測定光学系の一例を示したものである。(A)は1個の送光点に対し距離の異なる複数の受光点をもつプローブを備えた例であり、光測定装置10の半導体レーザなどの光源から光ファイバ12によって送られた測定光を被検体14に照射する送光部16と、送光部16から異なる距離に配置された複数個(この場合4個)の受光部18-1~18-4が設けられている。受光部18-1~18-4はフォトダイオードなどの固体検出素子で前置増幅器を一体として備え、その前置増幅器で増幅された信号をそれぞれのケーブル20によって光測定装置10へ送信するようにしたものがある。送光部16にLEDなどの光源を備えてもよい。受光部18-1~18-4としては光ファイバへの光入射端としてもよく、その場合はケーブル20が光ファイバになる。送光部16の位置が被検体14への測定光の入射点となり、受光部18-1~18-4の位置が被検体14からの測定光の出射点となる。

【0008】(B)は1個の受光部18に対し、異なる距離の位置に複数個の送光部16-1~16-4を配置した例である。(A)及び(B)のプローブは、例えば(C)のように、1個の送光部16(又は受光部18)と、それから異なる距離に配置された複数個の受光部18-1~18-4(又は送光部16-1~16-4)がプローブ本体15により一体化されている。送光部1

$$f(\rho, \mu a(d)) \equiv (1/m) f(\rho, m\mu a(d)) \quad (3)$$

となって、任意の実数mに関する恒等式の成立していることが実験的にわかる。また、入・出射点間距離 ρ を異

$$f(\rho, \mu a(d)) \equiv f(n\rho, \mu a(d/n)) \times (1/n) \quad (4)$$

となって、任意の実数nに関する恒等式の成立していることが実験的にわかる。

【0012】被検体の深さ方向の吸収係数分布を求め、さらにそれをもとに酸素化状態を求める方法を図6と図7により説明する。被検体での測定光の入・出射点間距離 ρ を、小さいものから順に $\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_n$ とする。各波長での各入・出射点間距離 ρ での吸光度 A_1, A_2, \dots, A_n を測定する。

* 6. 16-1~16-4には光測定装置10から測定光として複数波長のレーザ光が順次切り換えて送られ、複数波長での測定がなされる。

【0009】本発明では寄与関数は別途測定して寄与関数記憶部に与えておく。そのような寄与関数を求めるためのファントムの一例を図3に示す。生体に対応した光散乱体モデルとして、白色ポリアセタール樹脂板(大きさが110mm×110mm、厚さが1.0mm)30を110mmの高さになるように重ねて散乱体を構成し、吸収層のモデルとして色セロファンシート(厚さが0.09mm)32を所定の深さの位置に挟み込んでファントムとした。ポリアセタール樹脂板30は等価散乱係数 $\mu s' = 1.110$ 、吸収係数 $\mu a = 0.0007/\text{mm}$ であり、吸収をもたない散乱体であると仮定することができる。一方、色セロファンシート32は等価散乱係数 $\mu s' = 0$ 、吸収係数 $\mu a = 5/\text{mm}$ であり、散乱のない吸収体である。ここで、 $\mu s' = (1-g)\mu s$ で、 μs は散乱係数、 g は散乱の非等方性パラメータである。

【0010】このファントムへのレーザ光の入射点とファントムからの散乱光の測定点(出射点)との距離 ρ を30mmとし、色セロファンシート32を挿入する深さ d と枚数を異ならせて測定した結果を図4に示す。また、入・出射点間距離 ρ と1枚の色セロファンシート32を挿入する深さ d とを異ならせて測定した結果を図5に示す。光源として出力100mW、波長805nmの半導体レーザを用いた。図4の結果によれば、色セロファンシート32の枚数に比例して吸光度が増加している。

【0011】ファントムからの散乱光の出射光検出値を、色セロファンシート32を挟んだときのものを1、色セロファンシート32を挟まなかったときのものを10(図4、図5では1 without Absと表現している)とする。寄与関数 f として、 $f = -\log(I/I_0)$
 $= f(\rho, \mu a(d))$
とおくと、色セロファンシート32の枚数を異ならせた図4の測定結果から、

40※ならせた図5の測定結果から、入・出射点間距離 ρ と f の関係は、

【0013】第1の波長 λ_1 で最も短い入・出射点間距離 ρ_1 での吸光度 A_1 は、図7(A)からわかるように、深さが x_1 までの情報が殆ど全てであるので、

$$\int_0^\infty f_1 dx \approx \int_0^{x_1} f_1 dx \quad (5)$$

と表現することができる。その寄与関数 f_1 は図4に示

50 された寄与関数 f ((4)式)を図7(B)のように0~

x_1 の範囲の関数としたものである。このときの測定吸光度 A_1 から、

【数2】

$$A_1 - A_{10} = \mu a_1 \times \int_0^{x_1} f_1 dx \quad (6)$$

となる。ここで、 A_{10} は吸収が全くない場合の吸光度であり、拡散方程式から導かれる以下の(7)式

【数3】

$$A_0 = -\ln \left\{ \frac{1}{2\pi} (\rho^2 + 1)^{-3/2} \right\} \quad (7)$$

から推定することができる (Applied Optics, 28, 2331 (1989) 参照)。この結果から、 $0 \sim x_1$ の領域に吸収 *

$$A_2 - A_{20} = \mu a_1 \times \int_0^{x_1} f_2 dx + \mu a_2 \times \int_{x_1}^{x_2} f_2 dx \quad (9)$$

となる。ここで A_{20} は吸収が全くない場合の吸光度であり、(7)式で与えられたものである。 $0 \sim x_1$ の範囲の吸収係数は先に求まっているので、(9)式の結果から $x_1 \sim x_2$ の範囲での吸収係数 μa_2 が求まる。同様に $x_2 \sim x_3$ の吸収係数 μa_3 、 $x_3 \sim x_4$ の吸収係数 μa_4 、……を求めることができる。

【0015】ここで、深さ x_1 、 x_2 、 x_3 、……は、例えば、図5の測定結果で寄与関数 $f (= -\log(I/I_0))$ がほぼ0になる深さと考えることができ、入・出射点間距離 ρ で表現して次のように与えることができる。

$$x_1 = 0.8 \rho,$$

※

$$\mu a = a [Hb] + b [HbO_2] \quad (10)$$

と記述することができる。吸収係数 μa を多波長で測定★30★すれば、次の連立方程式を得ることができる。

$$\begin{aligned} \mu a(\lambda_1) &= a_1 [Hb] + b_1 [HbO_2] \\ \mu a(\lambda_2) &= a_2 [Hb] + b_2 [HbO_2] \end{aligned} \quad (11)$$

酸化ヘモグロビン濃度 $[HbO_2]$ と脱酸化ヘモグロビン濃度 $[Hb]$ は、吸収係数 μa を2波長で測定すれば求めることができ、3波長以上で測定して最小二乗☆

☆法で算出することもできる。2波長測定であれば、(11)式から、

【数6】

$$\begin{pmatrix} [Hb] \\ [HbO_2] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & b_1 \\ a_2 & b_2 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \mu a(\lambda_1) \\ \mu a(\lambda_2) \end{pmatrix} \quad (12)$$

として求めることができる。

【0017】酸素飽和度は

$$[HbO_2] / ([Hb] + [HbO_2])$$

◆として求めることができ、次の(13)式の形になる。

【数7】

$$\frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} = \frac{k_{11} \mu a(\lambda_1) + k_{12} \mu a(\lambda_2) + k_{13} \mu a(\lambda_3)}{(k_{11} + k_{21}) \mu a(\lambda_1) + (k_{12} + k_{22}) \mu a(\lambda_2) + (k_{13} + k_{23}) \mu a(\lambda_3)} \quad (13)$$

このような酸素化状態を定期的に測定し、その時間変化を表示装置により表示すれば、例えば図7(D)のよう

に血液の酸素飽和度が生体の深さ方向でどのように変化したかを捉えることができる。図7(D)において、○

* 係数が均一に存在すると仮定して、その吸収係数 μa_1 を求めることができる。

【0014】つぎに、被検体での2番目の入・出射点間距離 ρ_2 での吸光度測定値 A_2 を用いる。このときの寄与関数 f_2 は(4)式の寄与関数を $0 \sim x_1$ の範囲に納まるように変形したものであり、図7(C)に示されるようになる。入・出射点間距離 ρ_2 でのデータは被検体での深さが $0 \sim x_1$ の範囲の情報が殆ど全てであるので、

【数4】

$$\int_0^\infty f_2 dx \approx \int_0^{x_2} f_2 dx \quad (8)$$

となり、吸光度 A_2 から

【数5】

$$x_2 = 0.8 \rho_2,$$

$$x_3 = 0.8 \rho_3,$$

……

20 【0016】予定の複数の波長、例えば780nm、805nm、830nmというような波長について、各深さの領域での吸収係数が求まると、それをもとにして各深さ領域での酸素化状態を次のように求めることができる。生体は強散乱体であり、光の伝播は散乱係数 μ_s と吸収係数 μa とで表わされる。このうち、吸収はヘモグロビンのみに依存すると考えられるので、酸素化ヘモグロビン濃度 $[HbO_2]$ と脱酸素化ヘモグロビン濃度 $[Hb]$ によって、吸収係数 μa は、

のデータは時刻 t での酸素飽和度、●のデータは時刻 $(t + \Delta t)$ での酸素飽和度を表わしている。

【0018】

【発明の効果】本発明では深さ方向の吸収係数分布を測定することができる。そしてそれをもとに、例えば生体の深さ方向の酸素化状態の分布を容易に知ることができるようになる。例えば「表層部分の酸素化状態が多少悪くなっているが、脳内部などの深層は変化していないから、しばらく様子を見るだけにしておこう」とか、逆に「顔色はあまり変化していないが、深層部で悪化しているから至急対処しよう」というような判断ができるようになる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のデータ処理を行う部分を示すブロック図である。

【図2】本発明における測定光学系の例を示す図であり、(A)は送光部が1つで受光部が複数の場合の斜視図、(B)は送光部が複数で受光部が1つの場合の斜視図、(C)はプローブの一例を示す底面図である。

【図3】本発明で寄与関数を求めるファントムの一例を示す斜視図である。

*【図4】そのファントムを用い、入・出射点間を30mmとし、色セロファンシートを挿入する深さと枚数を異ならせて測定した寄与関数の例を示す図である。

【図5】そのファントムを用い、入・出射点間距離と色セロファンシートを挿入する深さとを異ならせて測定した寄与関数の例を示す図である。

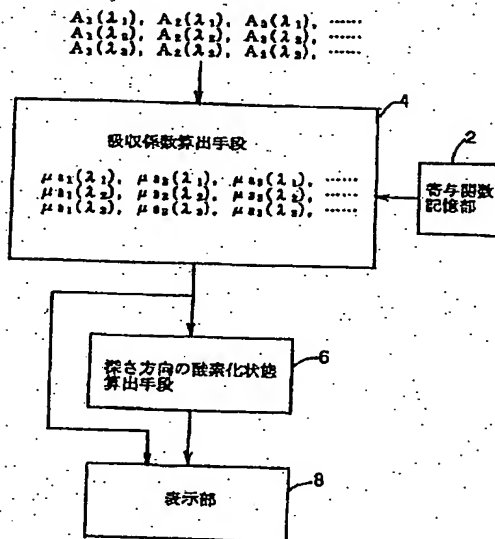
【図6】一実施例の動作を示すフローチャート図である。

【図7】動作を示す図であり、(A)は入・出射点間距離と被検体の内部情報との関係を示す断面図、(B)、(C)は入・出射点間距離と寄与関数の関係を示す図、(D)は求められた酸素化状態を表示する例を示す図である。

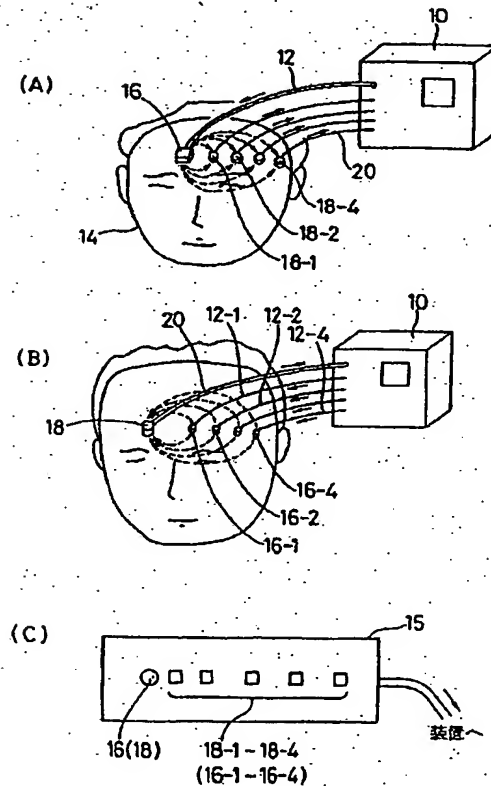
【符号の説明】

- | | | |
|---------------|----------|--|
| 2 | 寄与関数記憶部 | |
| 4 | 吸収係数算出手段 | |
| 10 | 光測定装置 | |
| 12, 12-1~12-4 | 光ファイバ | |
| 14 | 被検体 | |
| 16, 16-1~16-4 | 送光部 | |
| 18, 18-1~18-4 | 受光部 | |

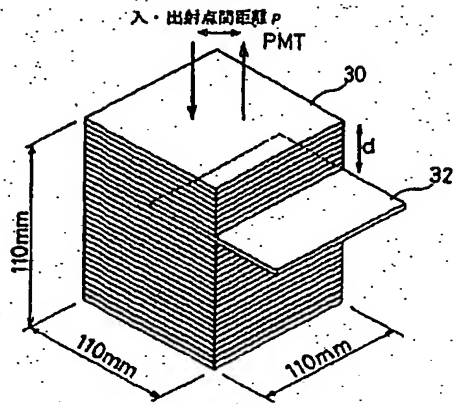
【図1】



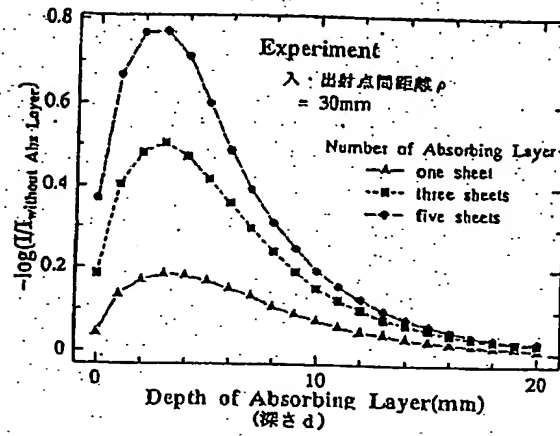
【図2】



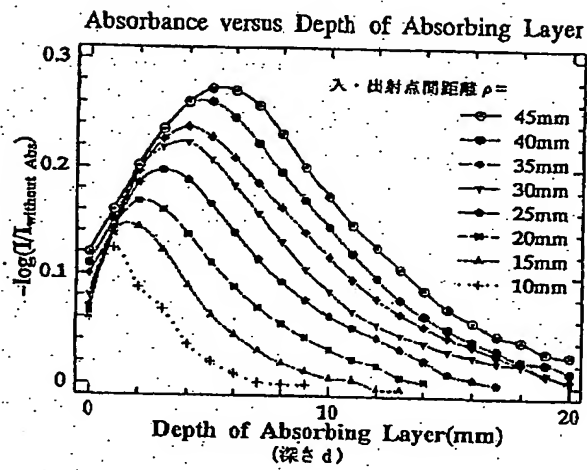
【図3】



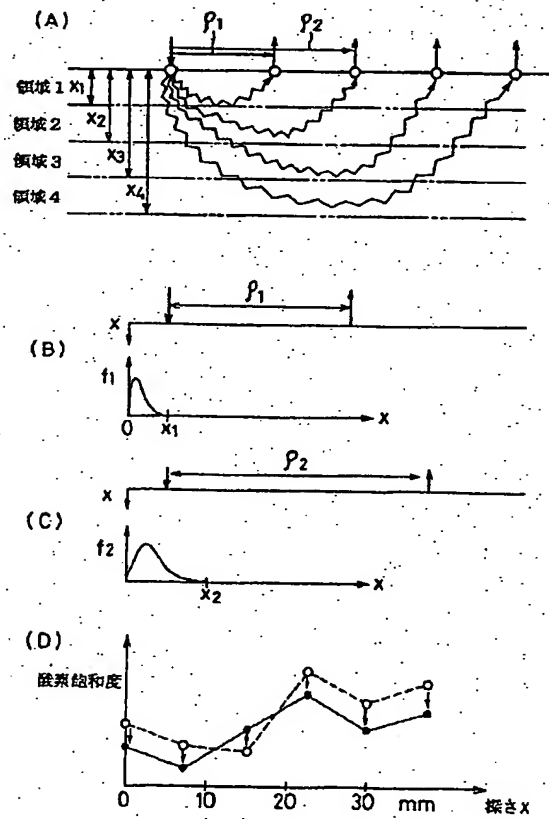
【図4】



【図5】



【図7】



【図6】

